

主論文の要旨

Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study

日本成人白血病治療共同研究グループAML201試験において
治療された急性骨髄性白血病患者における、分子病態による
ELN2017リスク層別化に基づく予後解析

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 血液・腫瘍内科学分野

(指導：清井 仁 教授)

原田 靖彦

【背景】

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia: AML) は多様性に富む疾患であり、予後予測システムは、適切な治療戦略の決定において非常に重要である。The Medical Research Council (MRC)が提唱する Refined MRC 分類はでは、染色体核型を基に患者を3群にリスク分類したが、大部分を占める正常核型を含む中間群のリスク分類が不十分であった。これに対し、2010年に European LeukemiaNet (ELN)は、染色体核型異常に加え、遺伝子変異を考慮することで AML 患者を4群にリスク分類した(ELN-2010)。ELN-2010において、正常核型例は、*FLT3*-ITD 変異、*NPM1* 変異、*CEBPA* 変異によって favorable または intermediate-I に分類された。ELN-2010 は予後予測システムとして有用であったが、本邦におけるコホートでは、患者群を明確にリスク分類することができなかった。その後、予後に関連する新たな遺伝子変異の報告が蓄積され、それらを踏まえた再検討の結果、2017年に ELN-2010 が改訂された (ELN-2017)。ELN-2017において、AML 患者は3群にリスク分類され、*CEBPA* 変異は両アレル変異が必要であること、*NPM1* 変異、*CEBPA* 変異、*FLT3*-ITD 変異はいずれも染色体核型異常を考慮しないこと、*FLT3*-ITD 変異の変異アレル比による層別化、*RUNX1* 変異、*ASXL1* 変異、*TP53* 変異、monosomal karyotype が新たに予後不良因子として追加されたことが、主に改定された点である。

【目的】

ELN-2010 で明確に予後層別化することができなかった日本人成人 AML のコホートにおいて、ELN-2017 分類によるリスク層別化の有用性に関して検討した。

【方法】

JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) AML201 試験は、急性前骨髄球性白血病を除く初発 AML 患者を対象とした、多施設共同第 III 相試験である。患者は寛解導入療法としてイダルビシン+シタラビン群もしくはダウノルビシン+シタラビン群に、完全寛解後に再度、地固め療法として高用量シタラビン群もしくは従来の多剤併用化学療法群に無作為に割り付けられた。本試験に登録された 1057 例のうち、既に網羅的遺伝子変異解析が行われた 197 例を対象に、ELN-2017、ELN-2010、refined MRC 分類に基づいたリスク層別化を行い、各リスク群における予後、患者背景、ならびに遺伝子変異などの臨床的特徴に関して比較検討を行った。染色体核型異常は G-banding 法により検出され、11 種類のキメラ遺伝子に関しては定量 PCR 法にて検索された。遺伝子変異については、次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス法により AML に関連した 57 遺伝子に関して検討し、同定された遺伝子変異はサンガーシーケンス法による確認が行われた。

【結果】

ELN-2017、ELN-2010、Refined MRC による各リスク群の分布を Figure 1 に示した。

ELN-2017 では、favorable 108 例 (54.8%)、intermediate 43 例 (21.8%)、adverse 46 例 (23.4%)に分類された (Table 1)。一方、ELN-2010 では、favorable 92 例 (46.7%)、intermediate-I 35 例(17.8%)、intermediate-II 42 例 (21.3%)、adverse 28 例 (14.2%)に分類され (Table 2)、ELN-2017 ではより多く予後中間群の患者が予後良好または不良群に分類された。ELN-2017 の各群において、年齢、寛解導入療法、地固め療法、白血球数に関して有意な差は認めなかったが、favorable 群において FAB-M2 または M4 の症例が多く、同群で CBF-AML が多いことを反映していた (Table 3)。ELN-2017 favorable、intermediate、adverse における寛解導入率はそれぞれ、94.4%、65.1%、67.4%であり、favorable 群が最も高かった (Table 4)。ELN-2017 favorable、intermediate、adverse において、全生存率に関して有意に層別化が可能であり ($p<0.0001$)、観察期間中央値 32.5 か月における 5 年生存率は、それぞれ 59.1%、32.6%、22.6%であった。一方 ELN-2010 favorable、intermediate-I、intermediate-II、adverse における 5 年生存率は、それぞれ 64.8%、17.8%、38.1%、24.1%であり、favorable における 5 年生存率は、ELN-2017 の方が不良であった (Figure 2A、2B)。ELN-2017 favorable に分類された 108 例のうち、ELN-2010 favorable、intermediate-I、intermediate-II に分類されていたのはそれぞれ 90 例、6 例、12 例であり、各群間で生存に関する有意差を認め、特に intermediate-I の症例に関して予後が不良であった($p<0.0001$) (Figure 3A)。ELN-2010 intermediate-I に分類された 6 例全例では、予後良好とされる *NPM1* 変異に加えて *FLT3-ITD* 低アレル変異を認めた。*FLT3-ITD* 変異低アレル比症例に関して検討したところ、*FLT3-ITD* 変異陽性例全体、*NPM1* 変異陽性例、陰性例のいずれにおいても、高アレル比症例との有意な生存差は認めなかった(Figure 4)。また、ELN-2010 intermediate-II においても、全例で予後良好とされる *NPM1* 変異や *CEBPA* 両アレル変異を有するものの、染色体核型異常を認めた。ELN-2017 adverse 群においては、ELN-2010 adverse に分類されていた 28 例に加え、ELN-2010 intermediate-I に分類されていた 10 例と intermediate-II に分類されていた 8 例が追加され、これらの間に生存に関する有意差を認めなかった(Figure 3C)。また、本研究では多変量解析により *MLL-PTD* 変異ならびに *DNMT3A* 変異が生存に関する予後不良因子として抽出された (Table 5)。

【考察】

ELN-2017 favorable において、*NPM1* 変異や *CEBPA* bi-allele 変異といった予後良好な遺伝子変異があったとしても、*FLT3-ITD* 低アレル変異や染色体異常を有することで予後不良となり得ると考えられた。また、本コホートでは *FLT3-ITD* のアレル比による予後の差異は認められず、*FLT3-ITD* 低アレル例であっても *FLT3-ITD* 高アレル例と同様に予後不良であることが示唆された。さらに、本コホートでの ELN-2010 を用いた検討では、多変量解析により *DNMT3A* 変異、ならびに *MLL-PTD* 変異が生存に関する独立した予後不良因子として抽出されたが、これらの変異は、予後因子として ELN-2017 adverse を含んだ多変量解析においても依然として独立した予後不良因子として検出され、より大規模なコホートでの検討が必要である。

【結語】

ELN-2017 は、日本人成人 AML のコホートにおいても、良好にリスク層別化を行うことが可能であったが、不十分な点も複数存在し、大規模コホートによる、より日本人 AML に適した予後層別化モデルの構築が望まれる。また、現在、AML 治療において FLT3 阻害剤併用療法の臨床開発が行われている。新規薬剤の登場により変化し続ける AML の治療戦略に対応した、より適したリスク分類に関する検討を、今後も継続していく必要がある。